

# Botulisme

A05.1

## 1. Algemeen

Botulisme is een voedselvergiftiging, veroorzaakt door het thermolabiele neurotoxine van *Clostridium botulinum*. De naam botulisme komt van *botulus* (Latijn), dat 'worst' betekent. In 1820 beschreef Justinus Kerner (een Duitse arts) het verband tussen de consumptie van worst en 230 patiënten met een verlammende ziekte. In 1897 werd *Clostridium botulinum* beschreven door van Ermengem, die tevens aantoonde dat het micro-organisme een toxine produceerde dat een 'zwakte' in dieren induceert.

Er zijn verschillende typen (A t/m G), echter type A, B en E (en zeer zelden type F) zijn bij de mens veroorzaker van de ziekte. Type C en D zijn ziekteverwekkers bij vogels en zoogdieren.

*C. botulinum* is een anaërobe, grampositieve bacterie, die overal in de grond voorkomt. Deze bacterie overleeft door sporen te vormen, die onder bepaalde gunstige omstandigheden ontkiemen. Het botulinustoxine is een van de meest sterke, in de natuur voorkomende, vergiften en tast het zenuwstelsel aan (slappe verlamming). De bloed-hersenbarrière wordt niet gepasseerd. Het toxine, dat mogelijk vrijkomt bij eendenbotulisme, wordt vrij snel onschadelijk gemaakt door de zuurgraad van het water. Het vrijkomen van toxine C en D is niet schadelijk voor de mens. Zelden is bij dode eenden toxine B geconstateerd, maar soms wel E. Van humaan botulisme komen drie natuurlijke vormen voor, te weten voedselgerelateerd botulisme, wondbotulisme en infantiel botulisme.

Daarnaast kan botulisme veroorzaakt worden door opzettelijke contaminatie van voedsel- en watervoorraden of door verspreiding van botulinustoxine in aërosolvorm.

Dit protocol behandelt de humane gevolgen van *C. botulinum*. De veterinaire aspecten komen niet aan de orde.

## 2. Ziekte

### 2.1 Pathogenese

Botulisme komt door absorptie van botulinustoxine via een slijmvliesoppervlak (long of darm) of via een wond in de circulatie. Wondbotulisme en infantiel botulisme zijn het gevolg van productie van het toxine door *C. botulinum* in een anaëroob wondmilieu, respectievelijk het lumen van de darm. Bij voedselgerelateerd botulisme daarentegen is er sprake van een primaire voedselvergiftiging door aanwezigheid van het toxine in het desbetreffende voedsel. Botulisme na inhalatie van het toxine is beschreven.

Het toxine bereikt via de bloedbaan de perifere cholinerge synaps, met name de neuromusculaire eindplaat, en bindt zich irreversibel aan de presynaptische membraan. Vervolgens verhindert het de formatie van het synaptische fusiecomplex. Het vrijkomen van acetylcholine is hierdoor onmogelijk en receptoren op de spiercel worden niet gestimuleerd, resulterend in een slappe verlamming (parese). Het toxine passeert de bloed-liquorbarrière niet. Het neurologische beeld van botulisme is in alle gevallen vrijwel gelijk. De snelheid van het ontstaan van de symptomen en de ernst ervan zijn afhankelijk van de hoeveelheid toxine opgenomen in de bloedbaan. Voor herstel is de vorming van nieuwe motoraxonen noodzakelijk. Dit proces kan weken tot maanden duren.

### 2.2 Incubatieperiode

De incubatieperiode is afhankelijk van de tijd in welke het toxine zijn doel (de perifere cholinerge synaps) bereikt. Na ingestie van het toxine kan dit variëren van twee uur tot acht dagen; meestal beginnen de symptomen 12 tot 72 uur na de maaltijd. Na inhalatie van toxine in aërosolvorm kan de incubatieperiode korter zijn.

### 2.3 Ziekteverschijnselen

Botulisme geeft een acuut, koortsvrij beeld. De symmetrische, afdalende slappe verlamming

begint altijd met een bulbaire paralyse, dat wil zeggen een dubbelzijdige uitval van de aangezichts- en keelmusculatuur. Er zijn geen gevoelsstoornissen.

Voor de diagnose botulisme is aanwezigheid van multipele symmetrische hersenzenuwverlammingen noodzakelijk. Belangrijke vroege symptomen zijn diplopie (dubbelzien), dysarthrie (spraakstoornis), dysphonie (stemstoornis) en dysphagie (slikstoornissen)(4 D's), zwakte van de aangezichtspieren, ptosis en verlies van de slikreflex. Dan volgen zwakte van de nek en armen, en disfunctie van de ademhalingsspieren en spieren van het onderlichaam. Er is geen gestoorde gevoels- of waarnemingszin. Autonome disfunctie (door gestoorde cholinerge transmissie) kan zich uiten in een droge mond, lichtstijve of verwijde pupillen, bradycardie en posturale hypotensie, paralytische ileus en blaasretentie. Bewustzijnsverandering en andere centrale symptomen ten gevolge van de intoxicatie zelf zijn zeldzaam.

Verlamming van de ademhalingsspieren is de voornaamste doodsoorzaak. Bij een snel verloop kan ademhalingsverlamming het eerste symptoom zijn. Het sterftcijfer (sterfte ten gevolge van botulisme onder de personen die botulisme hebben) lag aanvankelijk erg hoog (40-50%), maar werd vanaf de jaren zeventig aanzienlijk gereduceerd door mechanische ventilatie, intensieve zorg en gebruik van antitoxine. De case fatality rate ligt nu rond de 5%.

Aspecifieke gastro-intestinale symptomen (buikkrampen, misselijkheid, braken en diarree) kunnen aan de neurologische symptomatologie voorafgaan in het geval van voedselgerelateerd botulisme. Deze worden waarschijnlijk veroorzaakt door contaminatie van het voedsel met andere bacteriële metabolieten.

Botulisme is een intoxicatie. Indien koorts optreedt, is dit een aanwijzing voor gelijktijdige wondinfectie of gastro-enteritis. In latere stadia moet gedacht worden aan infectie van de lagere luchtwegen door langdurige hypoventilatie of beademing.

Infantiel botulisme is geassocieerd met intestinale kolonisatie door *C.botulinum*, na ingestie van gecontamineerd voedsel (bijvoorbeeld honing).

Bij infantiel botulisme komen niet de toxinen maar de sporen van de bacterie in de darmen terecht. Omdat de darmflora van kinderen tot een jaar oud nog niet volledig is ontwikkeld, kunnen de sporen ontkiemen, waardoor in de darmen toxinen gevormd kunnen worden. Deze vorm treedt in 98% van de gevallen op bij een leeftijd van een tot zes maanden. Kinderen kunnen zich naast bovengenoemde symptomatologie presenteren met constipatie, voedselweigering, hypotonie, hypersalivatie en huilen met een zwak, hoog geluid. Obstructie van de bovenste luchtwegen kan het eerste symptoom zijn. Ademhalingsproblemen komen in circa 50% van de gevallen voor. Het beeld is progressief gedurende een à twee weken en stabiliseert dan voor nog eens twee à drie weken voor herstel intreedt. Recidieven zijn beschreven.

Wondbotulisme komt slechts weinig voor. Hierbij wordt toxine geproduceerd door *C. botulinum* in een wond. Vooral bij verwondingen waarbij aarde in de wond is terechtgekomen, kan wondbotulisme optreden. De klinische verschijnselen zijn dezelfde als die bij botulisme ten gevolge van voedselvergiftiging.

Opzettelijke besmetting met botulinustoxine (bijvoorbeeld in het kader van bioterrorisme) moet overwogen worden wanneer:

- Er twee of meer gevallen gemeld worden van een acute afdalende verlamming waarbij eerst de hersenzenuwen zijn aangedaan en geen koorts of gevoelsverlies wordt beschreven.
- Bij een eerste analyse van een epidemie gemeenschappelijke geografische factoren op de voorgrond treden, maar geen gemeenschappelijke voedselanamnese; botulisme door inhalatie van een toxine-aërosol berust altijd op een opzettelijke, onnatuurlijke verspreiding.

- Meerdere epidemieën zich gelijktijdig voordoen zonder dat een duidelijke gemeenschappelijke bron geïdentificeerd kan worden.
- Gevallen van botulisme zich voordoen met een ongebruikelijk toxineserotype (te weten type F, G of type E zonder associatie met vis of visproducten).

Botulisme kan soms zo mild verlopen dat medisch hulp niet wordt gezocht. Bij anderen verloopt de ziekte binnen 24 uur dodelijk.

## 2.4 Verhoogde kans op ernstig beloop

Voedselgerelateerd botulisme heeft een slechtere prognose naarmate de concentratie en hoeveelheid van voorgevormde toxine in het voedsel hoger is. Bij voedselgerelateerd botulisme heeft de indexcasus van een epidemie een slechtere prognose door vertraging in de diagnose en behandeling; sterftepercentage circa 25%. Bij latere gevallen ligt dit rond de 5%. Ook onder de leeftijdscategorie zestigplus geldt een hoger sterftepercentage. Bij zwangeren, immuno-incompetenten en kleine kinderen is geen verhoogde kans op een ernstig beloop.

## 2.5 Immuniteit

Verworven immuniteit tegen het botulinustoxine treedt niet snel op. Herhaalde episoden zijn beschreven. Vermoedelijk hangt dit samen met de lage LD<sub>50</sub> en de snelle internalisatie van het toxine in de zenuwcellen. Beschermende immuniteit kan geïnduceerd worden in dieren en in mensen (zie paragraaf 8.1) met behulp van toxoïd.

## 3. Microbiologie

### 3.1 Verwekker

Botulinustoxine wordt voornamelijk geproduceerd door het *C. botulinum* complex; de species bestaat uit vier genetisch verschillende groepen, die op grond van hun gemeenschappelijke productie van botulinustoxine bij elkaar zijn ingedeeld. Ook *Clostridium baratii* en *Clostridium butyricum* zijn in staat tot toxineproductie. *Clostridia* zijn obligaat anaërobe, grampositieve staven, ze zijn beweeglijk, vormen lipase en hebben subterminale sporen.

Aarde is de natuurlijke habitat. De sporen van *Clostridia* zijn zeer stabiel en kunnen hitte en koken overleven. De sporen produceren geen toxine, maar ontkiemen in anaërobe condities tot toxineproducerende vegetatieve vormen. Het toxine is hittelabiel en wordt in vijf minuten geïnactiveerd bij temperaturen van minimaal 85°C. Binnen enkele dagen ondergaat het een natuurlijke inactivatie in oppervlaktewater en drinkwater. Het toxine wordt afgebroken door chloor.

Botulinustoxine komt voor in zeven verschillende serotypen A t/m G, die kunnen dienen als epidemiologische markers. Type A, B, E en F toxine zijn geassocieerd met de etiologie van humaan botulisme. De toxines bestaan uit een zware en een lichte keten en hebben een moleculair gewicht van 150 kDalton. Het is een groep zeer potente toxines, met een LD<sub>50</sub> in de orde van 1 ng/kg lichaamsgewicht (schatting door extrapolatie van studies in rhesusapen). Daarmee is dit een van de meest toxische substanties die bekend zijn.

### 3.2 Diagnostiek

Zie bijlage I.

De diagnose wordt gesteld aan de hand van het klinische beeld (zie paragraaf 2.3). De bevestiging in het laboratorium laat vaak enige dagen op zich wachten. Klinisch chemische en hematologische bepalingen, evenals beeldvormende diagnostiek laten geen afwijkingen zien en dienen vooral ter uitsluiting van differentiaaldiagnostische overwegingen. Aanvullende diagnostiek in de kliniek bestaat uit elektromyografische (EMG) en zenuwgeleidingsstudies. Door de lage incidentie van botulisme en de geringe kennis over het ziektebeeld staat de diagnose vaak niet in de differentiaaldiagnose wanneer een werkelijk geval zich voordoet.

De meest frequente misdiagnoses en de kenmerken die deze van botulisme onderscheiden zijn:

- Polyradiculoneuropathie (Guillain-Barré of Miller-Fisher syndroom): voorafgegaan door koortsende ziekte, paresthesieën, vaak opstijgende paralyse, vroeg verlies van de peesreflexen, verhoogd proteïne in liquor, EMG-bevindingen.
- Myasthenia gravis: recidiverende verlamming, aanhoudende respons op cholinesterase therapie, EMG-bevindingen.
- Cerebro-vasculair accident (CVA): vaak asymmetrische verlamming en afwijkingen van het centrale zenuwstelsel.
- Intoxicaties (koolmonoxide, organisch fosfaten, paddestoelen, alcohol, zenuwgas): anamnese van blootstelling aan het betreffende agens. Aantonen van de stof in lichaamsvloeistoffen van de patiënt.

Andere differentiaaldiagnoses en kenmerken:

- Poliomyelitis: voorafgegaan door koortsende ziekte, asymmetrische verlamming, afwijkingen in de liquor.
- Infecties van het centrale zenuwstelsel: bewustzijnsveranderingen, afwijkingen in de liquor en op het EEG.
- Psychiatrische aandoeningen/conversie: geen afwijkingen op het EMG.
- Teekverlamming: paresthesieën, opstijgende verlamming; de teek zit vast in de huid.

De laboratoriumdiagnose van botulisme berust op het aantonen van *C. botulinum* in de feces, maaginhoud of wond, het aantonen van botulinustoxine in serum of feces van de patiënt of in de cultuurvloeistof van een bij de patiënt geïsoleerde stam. Het materiaal dient na afname gekoeld te worden en na overleg met de betrokken arts-microbioloog zonder vertraging verzonden te worden naar het CIDC-Lelystad.

## 4. Besmetting

### 4.1 Reservoir

De aardbodem vormt het reservoir voor *C. botulinum*. De bacterie overleeft extreme omstandigheden door sporenvorming. Onder gunstige condities (bijvoorbeeld aanhoudend hoge temperaturen) maakt botulisme in Nederland vooral slachtoffers onder vissen en watervogels. Het toxine dat vrijkomt uit de kadavers wordt vrij snel door de pH van het water geïnactiveerd. *Clostridium*-sporen kunnen aanwezig zijn in levensmiddelen (bijvoorbeeld honing, vis, rauwe groente en zelf ingemaakt voedsel). Met name de associatie met honing als 'zoethoudertje' voor zuigelingen en infantiel botulisme is goed beschreven en ook in Nederland gerapporteerd.

### 4.2 Besmettingsweg

Drie natuurlijk voorkomende besmettingswegen zijn beschreven.

1. Voedselgerelateerd botulisme: door ingestie van botulinustoxine, meestal type A, B of E (visproducten).
2. Wondbotulisme: door productie van het toxine in wonden gecontamineerd met sporen, meestal type A of B. Bijzondere vermelding verdient de beschrijving van botulisme na intraveneus druggebruik (subcutane depots na 'skin popping' van heroïne).
3. Infantiel botulisme: door productie van toxine na kolonisatie van de darm door *C. botulinum* (meestal type A, B of F).

Een vierde infectieroute is via inhalatie van het botulinustoxine. Naar aanleiding van studies in primaten wordt gedacht dat de mens na inhalatie ook bevattelijk is voor andere dan de gebruikelijke serotypen van het botulinustoxine. Botulisme na inhalatie van het toxine werd eenmaal beschreven bij drie veterinaire medewerkers na het ruimen van kadavers van

proefdieren waarvan de vacht was besproeid met type A aërosol. Aangezien botulinustoxine relatief snel geïnactiveerd wordt bij opzettelijke contaminatie van voedsel en watervoorraden, zal men bij biologische oorlogsvoering of bioterreur het toxine bij voorkeur in aërosolen verspreiden.

#### 4.3 Besmettelijkheid

Transmissie van persoon tot persoon komt niet voor. Evenmin van dier naar mens. Verhitting boven 85°C gedurende vijf minuten inactieveert het botulinustoxine in gecontamineerd voedsel. De sporen kunnen in vlees, visconserven of eiwitrijke groenten in blik of glas de sterilisatie overleven en toxine produceren indien deze voedingsmiddelen boven 17°C worden bewaard, een laag zoutgehalte en een pH boven 5,6 hebben. Voedselbereiding in een snelkookpan (121°C, 20 minuten) doodt de sporen wel. Chloreren van drinkwater (1000 ppm) inactieveert het toxine.

#### 5. Desinfectie

Zie bijlage II.

Oppervlakken (bloed en excreta):	standaardmethode 2.1.2
Instrumenten (niet huid- of slijmvliesdoorborend, wel bloed en excreta):	standaardmethode 2.2.2
Instrumenten (wel huid- of slijmvliesdoorborend):	standaardmethode 3.1
Textiel:	standaardmethode 2.3.2
Intacte huid:	niet van toepassing
Niet-intacte huid (bij wondbotulisme):	standaardmethode 2.4.2
Handen:	standaardmethode 2.4.3

#### 6. Verspreiding

##### 6.1 Risicogroepen

Risicogroepen voor voedselgerelateerd botulisme zijn niet goed te duiden. Grotere epidemiologische verheffingen zijn geassocieerd met restaurants, individuele of enkele gevallen worden doorgaans gerelateerd aan thuis ingemaakt voedsel. Intraveneuze druggebruikers zijn een risicogroep voor wondbotulisme.

Het pathogenetische model voor infantiel botulisme wordt zelden aangetroffen bij volwassenen, waarschijnlijk door kolonisatieresistentie van de normale flora tegen deze *Clostridia* (d.w.z. aanwezigheid van commensale bacteriën in de darm voorkomt infectie met een nieuw geïntroduceerde species door competitie voor voedingsstoffen, toxiciteit van metabole eindproducten van commensalen voor potentiële pathogenen, effecten op het fysische en chemische milieu (pH e.d.) en nog een aantal minder begrepen mechanismen).

##### 6.2 Verspreiding in de wereld

Humaan botulisme is een zeldzame aandoening. Van voedselgerelateerd botulisme worden jaarlijks ongeveer negen epidemieën van elk circa 24 gevallen gerapporteerd in de Verenigde Staten.

Groot Brittannië kende in 1989 een uitbraak met 27 slachtoffers, na consumptie van hazelnoten-yoghurt. Daarna zijn nog slechts twee gevallen gerapporteerd in 1998.

Infantiel botulisme komt vaker voor. De incidentie in de Verenigde Staten bedraagt jaarlijks ongeveer 110 kinderen in het eerste levensjaar. In Groot Brittannië wordt één geval per jaar gemeld. In Oost-Europa en in andere landen waar meer voedsel thuis geconserveerd wordt en het gebruik zuigelingen 'zoet' te houden met honing in de melkvoeding persisteert, ligt de incidentie hoger. In 2001-2002 is er een uitbraak van infantiel botulisme geweest in New York city. Er was geen relatie met het consumeren van honing. De enige gemeenschappelijke factor was de woonomgeving waar gebouwd werd (opstuvend zand?).

### 6.3 Voorkomen in Nederland

In Nederland werd botulisme in 1985 een meldingsplichtige ziekte (groep B). In 1987 werd een eerste geval van voedselgerelateerd botulisme gerapporteerd. Daarna werden er lange tijd geen gevallen van humaan botulisme gerapporteerd. In 2000 waren er twee meldingen van infantiel botulisme (type B toxine, geassocieerd met honing) en één van voedselgerelateerd botulisme (vleesconserven uit Polen). In 2001 is één geval van voedselgerelateerd botulisme gemeld en één van wondbotulisme (geassocieerd met intraveneus druggebruik of spuitabces). In 2002 en 2003 (tot september) is jaarlijks één geval gemeld. Uitbraken onder wild, watervogels en huisdieren komen geregeld voor, maar hebben meestal geen gevolgen voor de mens. Type A, B en E (en zeer zelden type F) zijn namelijk pathogeen voor de mens, type C en D (zeer zelden type B en soms type E) voor vogels en zoogdieren.

### 7. Behandeling

Verlamming ten gevolge van botulisme kan weken tot maanden persisteren. Gedurende die periode kan intensive care behandeling met mechanische beademing en ondersteunend vocht- en voedingsbeleid, evenals behandeling van complicaties (decubitus, ondervoeding, pneumonie, urosepsis, diepe veneuze trombose en depressie) noodzakelijk zijn.

*Clostridia* zijn gevoelig voor benzylpenicilline en metronidazol. Behalve in combinatie met chirurgisch wondtoilet bij wondbotulisme is het gebruik van antibiotica omstreden, omdat bij lysis van de bacteriën meer toxine vrijkomt. Bij behandeling van infectieuze complicaties dienen aminoglycosiden vermeden te worden omdat deze groep antibiotica interfereert met presynaptische neuromusculaire transmissie.

Bij voedselgerelateerd botulisme speelt trivalent botulinusantitoxine (tegen serotype A, B en E), een belangrijke rol vroeg in het beloop van de ziekte. De beslissing om te behandelen met antitoxine moet dan ook gemaakt worden op basis van de klinische diagnose. Voorafgaand aan deze passieve immunisatie dient de patiënt getest te worden op overgevoeligheid (huidtest) om de kans op een allergische reactie te reduceren. Deze complicatie treedt minder op bij gebruik van humaan antitoxine. Vroegtijdige behandeling met botulinusantitoxine is in staat het circulerende toxine volledig te neutraliseren, waardoor het ziektebeloop, vooral bij voedselbotulisme en wondbotulisme positief wordt beïnvloed. De antitoxine heeft een halfwaardetijd van vijf tot acht dagen. Uit dierexperimenten blijkt dat na blootstelling aan een aërosol, botulinum antitoxine eveneens zeer effectief kan zijn mits toegediend voordat de klinische verschijnselen optreden. Overleg met de dienstdoende arts van het CIDC/CIDC (tel. 030-2424 9111 of 030-2424 8888) over de beschikbaarheid en het vrijgeven van antitoxine is noodzakelijk.

Bij infantiel botulisme maakt toediening van antitoxine geen deel uit van de standaardbehandeling omdat gevreesd wordt voor levenslange overgevoeligheid voor paarden-antistoffen en de werkzaamheid niet aangetoond is. Antibiotica worden alléén toegediend voor de behandeling van secundaire infecties omdat ten gevolge van de lysis van de intraluminale *C. botulinum* juist meer toxinen zouden vrijkomen.

### 8. Primaire preventie

#### 8.1 Immunisatie

Blootstelling aan botulinustoxine resulteert niet in beschermende immuniteit. Vaccins tegen het toxine zijn in ontwikkeling. Een pentavalent toxoïd vaccin tegen serotype A t/m E en monovalente toxoïd vaccins tegen serotype F ondergingen klinische trials (fase II) en resulteerden in seroconversie. Ook wordt gekeken naar recombinant vaccins. De vaccins blijken een hoge graad van bescherming te bieden in muizen. Studies naar de werkzaamheid van vaccins tegen humaan botulisme zijn om ethische, epidemiologische en praktische redenen moeilijk uit te voeren. Er is vooralsnog geen vaccin beschikbaar.

## 8.2 Algemene preventieve maatregelen

Ten aanzien van voedselgerelateerd botulisme:

- Alle voedsel kan als mogelijke bron voor botulisme dienen (voorwaarden: anaërobe omstandigheden en pH >4.5). Adequate hygiëne in bereidings- en inmaakprocessen, gevalideerde sterilisatiemethoden en koeltechnieken zullen contaminatie van voedsel voorkomen. Het toevoegen van natriumnitriet aan vleesproducten is oorspronkelijk bedoeld om groei van *Clostridium* (en dus botulisme) te voorkomen en dus niet alleen om kleurbehoud van het vlees te bewerkstelligen.

Ten aanzien van wondbotulisme:

- Een goede wondverzorging is essentieel om vorming van een anaëroob milieu en contaminatie van de wond tegen te gaan. Wondbotulisme is de enige vorm waarbij het gebruik van antibiotica (in combinatie met chirurgisch wondtoilet) geïndiceerd is. De toxinen die vrijkomen ten gevolge van de lysis van *C. botulinum* door het gebruik van antibiotica zijn namelijk geen probleem bij wondbotulisme.
- Ten aanzien van infantiel botulisme: vanwege de beschreven relatie tussen consumptie van honing en infantiel botulisme wordt geadviseerd aan kinderen in het eerste levensjaar geen honing te geven. Bij verdenking op infantiel botulisme moet het gebruik van antibiotica (met name aminoglycosiden en tetracyclinen) vermeden worden.

In geval van een botulisme-uitbraak onder (water-)dieren dient de visserij en handel gewezen te worden op de mogelijkheid van visbotulisme (type E). Het ruimen van de kadavers dient volgens de geldende richtlijnen te geschieden, waarbij huidcontact vermeden moet worden. Indien botulinustoxine type B of E wordt geconstateerd dient een algeheel zwembod uit te gaan. (Zie bijlage II)

In het geval van opzettelijke besmetting, als bij een bioterroristische aanslag (zie bijlage III), worden naar alle waarschijnlijkheid grote hoeveelheden botulinustoxine verspreid. Theoretisch kan dit via contaminatie van water, voedsel of via verspreiding van aërosolen met toxine. Primaire preventie is gericht op het vermijden van contact met botulinustoxine. Indien personen blootgesteld zijn aan aërogeen toxine dienen gecontamineerde kleding en bezittingen in gesloten plastic zakken opgeslagen te worden tot ze met water en zeep gewassen kunnen worden. De personen moeten zich douchen en grondig wassen met water en zeep. Zij dienen gedurende vijf dagen geobserveerd te worden op de ontwikkeling van symptomen. Hulpverlenend personeel dient barrièrekleding te dragen bij het betreden van het risicogebied (handschoenen, jassen en PFFP2-luchtfiltersmaskers).

## 9. Maatregelen naar aanleiding van een geval

### 9.1 Bronopsporing

Bronopsporing vindt altijd plaats als er sprake is van een explosie. Men spreekt van een explosie als twee of meer personen die hetzelfde voedsel of water hebben genuttigd, binnen dezelfde incubatietijd ziek worden. Het is dan van belang om voedsel-/waterresten te bewaren. De monsters dienen ter bevestiging naar het referentielaboratorium gestuurd te worden. Zie bijlage I diagnostiek.

Bij een geïsoleerd geval dient met betrekking tot het onderzoek een epidemiologische inschatting gemaakt te worden.

### 9.2 Contactonderzoek

Gezien het feit dat transmissie van persoon tot persoon geen rol van betekenis speelt, is contactonderzoek niet geïndiceerd, behalve ten aanzien van een gemeenschappelijke bron.

### 9.3 Maatregelen ten aanzien van patiënt en contacten

Er bestaat geen noodzaak tot quarantaine of barrièreverpleging. Antibiotica profylaxe is niet

nodig. Passieve immunisatie is slechts aangewezen als onderdeel van de behandeling (zie paragraaf 7.) Actieve vaccinatie heeft geen functie als bescherming van de bevolking in het algemeen (zie ook paragraaf 8.1). Voor laboratoriumpersoneel of andere hoog risicogroepen (militairen) kan volgens de literatuur vaccinatie overwogen worden. Vaccins zijn echter niet verkrijgbaar in Nederland.

## 10. Overige activiteiten

### 10.1 Meldingsplicht

Botulisme is een meldingsplichtige ziekte, groep B. De arts meldt een geval van botulisme aan de GGD. De GGD meldt anoniem aan de IGZ en levert gegevens voor de landelijke surveillance van meldingsplichtige infectieziekten.

Meldingscriterium:

- een persoon met een passend klinisch beeld in combinatie met:
- het aantonen van het toxine in serum of feces of
- isolatie van *C. botulinum* uit feces of
- recent (<2 weken) gemeenschappelijk gebruik van voedsel met een persoon bij wie de ziekte is bevestigd.

### 10.2 Inschakelen van andere instanties

Contact met de GGD verloopt via de meldkamers van de regionale GGD'en.

In geval van voedselgerelateerd botulisme, neem contact op met de Keuringsdienst van Waren (KvW, tel. 0800-0488).

In geval van besmetting via drinkwater, neem contact op met de Inspectie Milieu Hygiëne (de IMH is 24 uur/dag te bereiken via het meldpunt VROM, tel. 070-3832425).

In geval van besmetting van oppervlaktewater, neem contact op met de regionale waterschappen ([www.uvw.nl](http://www.uvw.nl)). Zij zijn verantwoordelijk voor het ruimen van kadavers en waar- schuwen indien nodig de provincie.

Voor diagnostiek: neem contact op met het Instituut voor Diergeneeskunde CIDC-Lelystad (tel. 0320-238238 of 06-59904960).

Voor vragen over antitoxine: neem contact op met het CIDC/CIDC (tel. 030-24249111 of 030-2424 8888).

### 10.4 Landelijk beschikbaar voorlichtings- en informatiemateriaal

Er is weinig voorlichtingsmateriaal over botulisme beschikbaar in Nederland.

- ISI Botulisme door voedsel, GGD Nederland
- Het Groeiboek. GVO Den Haag ISBN 90-73093-18-X. Hierin staat een waarschuwing t.a.v het gebruik van honing voor kleine kinderen

### 10.5 Literatuur

- Arnon SS, Schechter R, Inglesby TV, et al. Botulinum toxin as a biological weapon: medical and public health management. *JAMA* 2001; 285: 1059-1070.
- Atlas RM. The medical threat of biological weapons. *Crit Rev.Microbiol.* 1998; 24: 157-168.
- Aureli P, Franciosa G, Fenicia L. Infant botulism and honey in Europe: a commentary. *Pediatr Infect Dis* 2002; 21:866-868.
- Bleck TP. *Clostridium botulinum*. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds. *Principles and Practice of Infectious Diseases*, 4 ed. New York: Churchill Livingstone Inc., 1995: Chapter 235, 2178-2182.

- Byrne MP, Smith LA. Development of vaccines for prevention of botulism. *Biochemie* 2000; 82: 955-966.
- Centers for Disease Control and Prevention: Botulism in the United States, 1899-1996. Centers for disease control and prevention. 1998. Atlanta. 1998.
- Dijk, G.W. van, Vos, P.E., Eurelings, M., Jansen, G.H. en Gijn, J. van. Volledig verlamd of hersendood? *Ned Tijdsch Geneeskd* 2001; 145: 2513-16.
- Erbguth FJ. Botulinum toxin, a historical note. *Lancet* 1998; 351: 1820
- Franz DR, Jahrling PB, Friedlander AM, et al. Clinical recognition and management of patients exposed to biological warfare agents. *JAMA* 1997; 278: 399-411.
- Henderson DA. Bioterrorism as a public health threat. *Emerg.Infect.Dis.* 1998; 4: 488-492.
- Henderson DA. The looming threat of bioterrorism. *Science* 1999; 283: 1279-1282.
- Inglesby TV, O'Toole T, Henderson DA. Preventing the use of biological weapons: improving response should prevention fail. *Clin.Infect.Dis.* 2000; 30: 926-929.
- Keller MA, Stiehm ER. Passive immunity in prevention and treatment of infectious diseases. *Clin.Microbiol.Rev.* 2000; 13: 602-614.
- Klietmann WF, Ruoff KL. Bioterrorism: implications for the clinical microbiologist. *Clin.Microbiol.Rev.* 2001; 14: 364-381.
- Kortepeter M, Christopher G, et al. USAMRIID's Medical Management of Biological Casualties Handbook. Fort Detrick, Maryland, USA: USAMRIID, 2001.
- Levy SB. Microbial threats and the global society. *Emerg.Infect.Dis.* 1996; 2: 62-63.
- Pavlin JA. Epidemiology of bioterrorism. *Emerg.Infect.Dis.* 1999; 5: 528-530.
- PHLS CDSC. botulism, interim guidelines for action in the event of a deliberate release. bot1.1. 1. CDSC. 1.
- Ready T. Bioterrorism threat becomes reality. *Nat.Med.* 2001; 7: 1167
- Reddy V et al. Infant botulism- New York city, 2001-2002. *MMWR* 2003; 52:21-24.
- Shapiro RL, Hatheway C, Becher J, Swerdlow DL. Botulism surveillance and emergency response. A public health strategy for a global challenge. *JAMA* 1997; 278: 433-435.
- Shapiro RL, Hatheway C, Swerdlow DL. Botulism in the United States: a clinical and epidemiologic review. *Ann.Intern.Med.* 1998; 129: 221-228.
- Sidell, F. R., Takafuji, E. T., and Franz, D. R. Textbook of Military Medicine. (3). 1997. Washington DC, Office of the Surgeon General at TMM publications, Borden Institute, Walter Reed ArmyMedical Center. TMM Series. Part I, warfare, weaponry and the casualty, chapters 30 and 33.
- Spencer RC, Lightfoot NF. Preparedness and response to bioterrorism. *J.Infect.* 2001; 43: 104-110.
- Tiessen JJ. Infantiel botulisme bij een zuigeling in de regio Zuidoost-Drenthe. *Infectieziekten Bulletin* 13e jaargang(nummer 06), 225. 2000. CIDC/CIE.
- Wolters, B. A. Een patiëntje met infantiel botulisme. *Infectieziekten Bulletin* 11e jaargang(nummer 10), 189-192. 1998. CIDC/CIE.
- Statistieken botulisme in Nederland: gegevens IGZ, persoonlijke communicatie.

## Bijlage I Laboratoriumprotocol

### Isolatie en identificatie van *Clostridium botulinum* Detectie en typering van botulinustoxine

#### 1. Algemeen

##### 1.1 Ziekte

Botulisme is een klinisch syndroom dat wordt veroorzaakt door toxines afkomstig van het *Clostridium botulinum* complex. Kenmerkend is een acute, descenderende, symmetrische parese beginnend bij de hersenzenuwen. De ziekte gaat niet gepaard met koorts of sensibiliteitsstoornissen.

Van humaan botulisme komen drie natuurlijke vormen voor, namelijk voedselgerelateerd botulisme, wondbotulisme en infantiel botulisme. Daarnaast kan botulisme veroorzaakt worden door opzettelijke contaminatie van voedsel- en watervoorraden of door verspreiding van botulinustoxinen in aërosolvorm.

De diagnose berust op het tijdig herkennen van de klinische verschijnselen in combinatie met karakteristieke afwijkingen in het electromyogram.

De meest directe en betrouwbare diagnostiek bestaat uit het aantonen van botulinustoxine in het serum, de feces of in de cultuurvloeistof van de geïsoleerde stam met behulp van een muis-bioassay, en door isolatie van *C. botulinum* uit de feces of uit de wond.

De detectiegrens van de bioassay ligt bij 0,03 ng botulinustoxine. Ondanks de grote gevoeligheid van deze test sluit een negatief testresultaat de diagnose botulisme niet uit.

De behandeling van botulisme bestaat uit het vroegtijdig toedienen van typespecifiek antitoxine en ondersteunende therapie zoals beademing, aangepast vocht- en voedingsbeleid en tijdige behandeling van complicaties. Antibiotica spelen uitsluitend een rol bij de behandeling van secundaire infecties.

##### 1.2 Bacteriologische kenmerken

*C. botulinum* bestaat uit een heterogene groep *Clostridia* met als gemeenschappelijk kenmerk dat ze neurotoxinen produceren met een identieke farmacologische werking. Microscopisch onderzoek van *C. botulinum* toont lange, rechte of licht gekromde beweeglijke grampositieve staven, 0,5-2,0 µm breed, 1,6-22 µm lang, met ovale subterminale sporen. In oudere culturen kleurt het micro-organisme gramnegatief. De 7 typen *C. botulinum* (A-G) worden van elkaar onderscheiden op grond van de antigene eigenschappen van de neurotoxinen die ze produceren. De typen A, B, E en – zelden – F veroorzaken humaan botulisme, de typen B, C, D en E veroorzaken ziekte bij vogels (C,D) en zoogdieren (B,C,D en E). Type G wordt geproduceerd door *Clostridium argentinense*. In zeldzame gevallen kan botulinustoxine worden geproduceerd door *C. baratii* of *C. butyricum*.

De biochemische eigenschappen binnen het *C. botulinum*-complex lopen uiteen; de typen verschillen in hun proteolytische en saccharolytische activiteit. *C. sporogenes* en *C. botulinum* typen A, B en F zijn fenotypisch identiek. Alle typen van het *C. botulinum*-complex zijn obligaat anaëroob, beweeglijk, produceren lipase en hydrolyseren gelatine. Alle typen produceren neurotoxinen, ook onder niet-optimale anaërobe omstandigheden.

#### 2. Doel

Het op correcte wijze (doen) afnemen van de juiste klinische materialen in de juiste hoeveelheden ten behoeve van onderzoek elders bij een patiënt met een ziektebeeld passend bij botulisme en/of bij suspecte epidemiologische omstandigheden.

#### 3. Doelgroep

Dit protocol is bestemd voor arts-microbiologen en kan worden gebruikt voor consultatieve doeleinden.

#### 4. Veiligheid

*C. botulinum* is een risicoklasse 2-organisme. Alle handelingen met materiaal dat *C. botulinum* of botulinustoxine kan bevatten, moeten worden uitgevoerd in een veiligheidskabinet klasse II. Tevens worden handschoenen gedragen; het toxine kan weliswaar de intacte huid niet passeren maar een zeer geringe, onopgemerkte verwonding tijdens het werk kan reeds tot ziekte aanleiding geven.

#### 5. Desinfectie/decontaminatie

##### 5.1 Thermisch

*C. botulinum*-sporen zijn zeer thermoresistent: ze overleven enkele uren kokend water. Voor een effectieve inactivering is stoomsterilisatie (121°C gedurende 20 minuten) in een autoclaaf of hogedrukpan noodzakelijk. Het toxine is thermolabiel en wordt geïnactiveerd bij >85°C gedurende tenminste vijf minuten.

##### 5.2 Chemisch

1000 ppm vrij beschikbaar chloor in de vorm van natriumhypochloriet of natriumdichloorisocyaanuraat (bijv. Staflex® of Amochlor®) is in staat, bij een voldoende lange inwerktijd (20-30 minuten) en een geringe organische belasting, zowel sporen als toxinen te inactiveren.

#### 6. Biologisch materiaal geschikt voor onderzoek

- Voedselgeassocieerd botulisme:  
serum, maaginhoud, braaksel, feces,  
postmortaal: maag- en darminhoud, lever,  
omgevingsmaterialen,  
potentiële bronmaterialen.
- Infantielbotulisme:  
feces, rectumspoelsel, serum (zelden positief),  
postmortaal: darminhoud op verschillende niveaus, van zowel dunne als dikke darm,  
omgevingsmaterialen,  
potentiële bronmaterialen.
- Wondbotulisme:  
serum, weefsel, wondvocht, diepe uitstrijk in anaëroob transportmedium,  
een – mogelijk – *C. botulinum*-isolaat,  
omgevingsmaterialen,  
potentiële bronmaterialen.
- Botulisme als gevolg van opzettelijke toxineverspreiding (inhalatie of ingestie):  
serum, feces, rectumspoelsel, maagaspiraats,  
omgevingsmaterialen,  
potentiële bronmaterialen.

#### 7. Hoeveelheden onderzoeksmateriaal en nadere aanwijzingen t.b.v. het afnemen

- Serum (geen bloed, geen anticoagulant): 20 ml, kinderen minimaal 3-5 ml.
- Afnemen vóór antitoxine wordt toegediend! Geneesmiddelen vermelden.
- Feces: 10-50 gram, kinderen minimaal 2 gram.
- Rectumspoelsel: ongeveer 20 ml. Vermijd onnodige verdunning.
- Maagaspiraats en braaksel: ongeveer 20 ml.
- Weefsel, wondvocht en -uitstrijk: in anaëroob transportmedium.
- Post mortem: monsters van ongeveer 10 gram.
- Geïsoleerde stam: in oorspronkelijk (vloeibaar) anaëroob kweekmedium bijv. thioglycolaat bouillon of op een wattenstok in een anaëroob verzendmedium bijvoorbeeld Port-A-Cul.

Overige materialen:

- Voedselresten: zo mogelijk in hun originele aangebroken verpakking in een afgesloten plastic zak.
- Omgevingsmonsters: bemonster iedere mogelijke locatie.
- Per monster aarde: 50-100 gram.
- Per monster water: minstens 100 ml.

Bewaar de monsters bij 4 °C in afwachting van transport. Niet invriezen.

## 8. Referentielaboratorium

Alle materialen worden na overleg, zonder verdere vertraging opgestuurd naar en onderzocht door:

Centraal Instituut DierziekteControle Lelystad (CIDC-Lelystad)  
Edelhertweg 15  
8219 PH LELYSTAD  
tel: 0320-238238 of  
06-59904960 (semafoon buiten kantooruren)

In het Referentielaboratorium worden de volgende onderzoeken uitgevoerd:

- Aanwezigheid van toxine en toxinetypering in de onder paragraaf 6 genoemde monsters met behulp van een muis-bioassay respectievelijk neutralisatie bioassay.
- Isolatie en identificatie van *C. botulinum* uit feces, voedsel, wondvocht en weefselmateriaal met behulp van verrijkte aankweekmedia, eventueel na thermische of alcohol voorbehandeling (ter inactivatie van niet-sporenvormende begeleidende flora).
- PCR op de aanwezigheid van *C. botulinum*-genen in cultuursediment of in een omgevingsmonster.

De detectie en typering van toxinen zal ongeveer vier dagen in beslag nemen. Indien de laboratoriumuitslag negatief is maar de patiënt een karakteristiek ziektebeeld vertoont, sluit een negatieve uitslag de diagnose botulisme niet uit!

## 9. Verdere acties

Botulisme is een meldingsplichtige ziekte groep B. De behandelend arts meldt een geval van botulisme aan de plaatselijke GGD.

Meldingscriterium:

- een persoon met een karakteristiek klinisch beeld in combinatie met:
- het aantonen van het toxine in serum of feces
- of
- isolatie van *C. botulinum* uit feces of wond
- of
- recent (<2 weken) gemeenschappelijk gebruik van voedsel met een persoon bij wie de ziekte bevestigd is.

## 10. Literatuur

Zie literatuurlijst behorende bij het Protocol Botulisme (paragraaf 10.5).

## Bijlage II Public Health, maatregelen ter preventie en controle van botulisme

### Voedselgerelateerd botulisme

Om aanwezigheid van botulinustoxine, bacteriën en sporen in etenswaren te voorkomen wordt toegezien op goede hygiëne in de levensmiddelenindustrie. Dit omvat een correcte wijze van conserveren (pH, zoutgehalte) en gebruik van gevalideerde sterilisatiemethoden en koeltechnieken. De verantwoordelijkheid hiervoor ligt bij de Keuringsdienst van Waren. Ook bij het thuis inmaken van voedingsmiddelen dient veel aandacht aan hygiëne besteed te worden. Verhitting boven 85°C voor vijf minuten inactieveert het botulinustoxine in gecontamineerd voedsel. De sporen kunnen in vlees, visconserven of eiwitrijke groenten in blik of glas de sterilisatie overleven en toxine produceren indien deze voedingsmiddelen boven 17°C worden bewaard, een laag zoutgehalte en een pH boven 4,5 hebben. Ook bij een temperatuur van 3°C (koelkast) kan toxineproductie van type E (geassocieerd met vis en visproducten) plaatsvinden. Om de sporen te vernietigen moet minstens twintig minuten op 121°C worden verhit (snelkookpan).

### Infantiel botulisme

Het advies geldt om aan kinderen in het eerste levensjaar geen honing of zelf ingemaakt voedsel te geven.

### Botulisme onder watervogels en vissen

Indien er in een gebied botulisme onder watervogels is aangetroffen, dienen beroepsvissers via de Keuringsdienst van Waren en het Productschap Vis- en Visserijproducten opmerkzaam gemaakt te worden op mogelijk visbotulisme. Indien vissterfte als gevolg van botulisme is geconstateerd (type E), dan is het uit oogpunt van volksgezondheid gewenst om een dringend advies af te geven aan vissers om ter plaatse niet te gaan vissen en te wijzen op de eventuele gevaren bij visbotulisme. De handel en consumptie van deze vis moet ontraden worden. Tevens moet publieksvoorlichting gegeven worden via de Keuringsdienst van Waren, om sportvissers te informeren.

De Unie van Waterschappen (UvW) is verantwoordelijk voor het opruimen van de kadavers. Indien nodig waarschuwen zij de Provincie.

Richtlijnen voor het ruimen van de kadavers zijn:

- Kadavers niet met blote handen aanraken: draag (wegwerp-)handschoenen.
- Nadien de (wegwerp-) handschoenen deponeren in de kadaverkisten.
- Kadavers verpakken in een dubbele plastic zak en/of emmer.
- Kadavers deponeren in gemeentelijke kadaverkisten.
- Kadavers niet zelf begraven.
- Handen wassen met water en zeep.

*Kadavers worden voor onderzoek verstuurd naar het CIDC-Lelystad, onder vermelding van vindplaats, datum, tijdstip, aantal dode exemplaren en soortnaam.*

### Oppervlakte- en zwemwater

Sinds januari 2001 ligt de verantwoordelijkheid voor de kwaliteit van oppervlaktewater bij de waterschappen. Zij inspecteren, controleren en reageren op meldingen aangaande de kwaliteit van het water. Indien nodig waarschuwen zij de Provincie of andere instanties. Kadavers (in geval van botulisme) worden door hen geruimd en verzonden naar het CIDC-Lelystad. Als er door het CIDC-Lelystad in kadavers het botulinum type B of E is geconstateerd, dan dient er niet te worden gezwommen in het gebied waar de kadavers gevonden zijn. Het afkondigen van een zwembod geldt voor officieel aangewezen zwembaden (artikel 10b Wet hygiëne en veiligheid zwemgelegenheden) behoort tot de bevoegdheden van Ge-deputeerde Staten (bij noodsituaties de Commissaris van de Koningin). Het instellen van

zwemverboden geldend voor niet-aangewezen wateren is de bevoegdheid van de burgemeester en kan via nood Algemene Politie Verordeningen (APV's).

### **Belangrijke telefoonnummers**

Contact met de GGD verloopt via de meldkamers van de regionale GGD.

Keuringsdienst van Waren (KvW)	tel:	0800-0488
Inspectie Milieu Hygiëne (via het meldpunt VROM)	tel:	070-3832425
Instituut voor Diergeneeskunde (CIDC-Lelystad)	tel:	0320-238238
	buiten kantooruren :	tel: 06-59904960
RIVM/NVIC	tel:	030-2749111 of 030-2748888
Landelijke Coördinatiestructuur Infectieziektebestrijding	tel:	030-2525099

## Bijlage III Botulinustoxine als biologisch wapen

### Introductie

Na de aanslagen op het World Trade Center in New York (11 september 2001) en de antraxverspreiding via de post in de maanden daaropvolgend, staan biologische wapens en bioterrorisme opnieuw in de belangstelling. De dreiging die van een moedwillige besmetting uitgaat (een zogenaamde 'low probability-high impact' event), rechtvaardigt een nadere evaluatie van botulinustoxine als een potentieel bioterroristisch wapen. Het toxine is een van de meest toxische substanties bekend; het is ongeveer honderdduizendmaal zo toxisch als sarin. Het kan in aërosolvorm verspreid worden, of het kan gebruikt worden om voedsel- en drinkwatervoorraden te besmetten. Zelfs een kleine epidemie zou bestaande voorraden anti-toxine en de beademingscapaciteit op de intensive care units overbelasten.

### Geschiedenis

De ontwikkeling van botulinustoxine als een mogelijk biologisch wapen begon in de jaren dertig van de vorige eeuw. Japanse militaire eenheden voerden *Clostridium botulinum*-culturen aan hun gevangenen tijdens hun bezetting van Mantsjoerije, met dodelijke afloop. Ofschoon Irak en de voormalige Sovjet Unie de Biologische en Toxine Wapens Conventie (BTWC) in 1972 ondertekenden, produceerden beide landen botulinustoxine voor gebruik als wapen. In de Sovjet Unie werd getracht het toxine-gen in andere bacteriën te plaatsen. Na de Golf Oorlog (1991) gaf Irak toe 19.000 liter geconcentreerd botulinustoxine geproduceerd te hebben, waarvan 10.000 liter in militaire wapens geladen was. De regering van de Verenigde Staten verdenkt Iran, Irak, Noord-Korea en Syrië ervan botulinustoxine als biologisch wapen te ontwikkelen of ontwikkeld te hebben.

Terroristen van de Japanse sekte Aum Shinrikyo hebben reeds getracht botulinustoxine als aërosol te verspreiden. Dit gebeurde op meerdere plaatsen in Tokio, Japan, tussen 1990 en 1995. Deze aanslagen mislukten door technische problemen en interne sabotage.

### Onderscheid tussen natuurlijke en opzettelijke botulisme-epidemieën

Een aanval/aanslag met een biologisch wapen kan open (aangekondigd) of gesloten (onaangekondigd) zijn. Bij een gesloten aanval is de meest waarschijnlijke eerste indicator een toename in het aantal patiënten met een klinisch beeld veroorzaakt door het gebruikte agens. In beide situaties zal gedegen veldepidemiologisch onderzoek het belangrijkste instrument zijn bij de identificatie van de betrokken pathogeen. Nauwkeurige documentatie van de patiëntenpopulatie, mogelijke porte d'entree, kenmerken van de ziekte en snelle laboratoriumidentificatie van de pathogenen moet leiden tot bronopsporing, een adequate respons van medische en andere betrokken instanties, en tot een goede begeleiding van de slachtoffers.

Opzettelijke besmetting met botulinustoxine moet overwogen worden wanneer:

- Er twee of meer gevallen gemeld worden van een acute afdalende verlamming waarbij eerst de hersenzenuwen zijn aangedaan en geen koorts of gevoelsverlies wordt beschreven.
- Bij een eerste analyse van een uitbraak gemeenschappelijke geografische factoren op de voorgrond treden, maar geen gemeenschappelijke voedselanamnese; **inhalatie van het toxine is geen natuurlijke besmettingsvorm!**
- Meerdere epidemieën zich voordoen zonder dat een duidelijke gemeenschappelijke bron geïdentificeerd kan worden.
- Gevallen van botulisme zich voordoen met een ongebruikelijk toxinetype (te weten type C, D, F of G, of type E zonder associatie met vis of visproducten).

### Mogelijke bioterroristische scenario's

Botulinustoxine zou gebruikt kunnen worden voor opzettelijke besmetting van voedsel, drank of drinkwater in verschillende stadia van de voedselproductie of -distributie keten. Dit kan leiden tot een variabele distributie van botulismeslachtoffers of tot een enkele besmettingshaard, bijvoorbeeld een restaurant. De dader heeft op deze wijze relatief weinig invloed op de verspreiding (en mogelijke inactivatie) van het toxine. In drinkwatervoorraden vervalt het toxine snel, zowel door natuurlijke inactivatie als door verdunning. Daardoor is een bioterroristisch scenario met botulisme door contaminatie van waterleidingen minder waarschijnlijk. Men moet er op bedacht zijn dat door bewerking van het toxine of door de samenstelling van het medium de inactivatie trager kan verlopen.

Het meest waarschijnlijke vehikel voor het botulinustoxine als biologisch wapen is de aërosol. Ondanks technische moeilijkheden om het toxine in aërosolvorm te krijgen (stabiliteit e.d.), is men daar in geslaagd (Aum Shinrikyo, Irak). Berekeningen ten aanzien van de toxiciteit van aërosolen zijn gebaseerd op de LD<sub>50</sub> van het toxinen, en gelden onder aanname van een aantal condities aangaande de ademhalingsfrequentie, teugvolume en de concentratie van het toxine in de ingeademde aërosolen. Men komt dan uit op een grootheid, de LCt<sub>50</sub>, die het product is van de gemiddelde concentratie (C, in mg/m<sup>3</sup>) en blootstellingstijd (t, in min) die dodelijk is voor 50% van de blootgestelde populatie. (De bijbehorende eenheid is mg•min/m<sup>3</sup>). De LCt<sub>50</sub> voor botulinustoxine type A in muizen en rhesusapen is 0.0225 mg•min/m<sup>3</sup>. Uit eerdere studies (door het U.S. biological warfare program in de jaren zestig van de vorige eeuw) was reeds bekend dat met 8 kg botulinustoxine een aërosol gemaakt kan worden met een toxineconcentratie ter hoogte van de LD<sub>50</sub> die een oppervlakte van 100 km<sup>2</sup> bedekt met een effectieve wolk.

### Respons/controlemaatregelen

GGD'en en LCI zullen een sleutelrol spelen bij het coördineren van de repons op een bioterroristische aanslag. De eerste belangrijke taken zijn het definiëren van de risicogroep (indexpatiënt en contacten) en bronopsporing.

- Casusdefinitie: patiënt met een acute, afdalende, symmetrische verlamming waarbij eerst de aangezichts- en keelmusculatuur is aangedaan. Er is geen gevoelsverlies en geen koorts.

(Het klinische beeld waarmee slachtoffers zich presenteren zal overigens gelijk zijn ongeacht de porte d'entree; mogelijk is de incubatieperiode iets korter na inhalatie dan na ingestie van botulinustoxine.)

- Contactdefinitie: eenieder die binnen een periode van 5 dagen voor de start van de symptomen van een casus blootgesteld is aan dezelfde bron als de casus.
- Ook (huis-)dieren kunnen slachtoffer worden van bioterrorisme. Schakel een dierenarts in bij een vermoeden van boze opzet.

### Decontaminatie

Decontaminatie speelt geen rol van betekenis bij een bioterroristisch scenario met botulinustoxine. Reden hiervoor is een snel verval van toxine in aërosol (1-4% /min.) en derhalve afdoende inactivatie (meer dan 13 log) van toxine na twee dagen. Wel is het personen die blootgesteld zijn aan een toxine-aërosol aan te bevelen zichzelf en hun kleding te wassen met water en zeep. Een standaard wasmachineprogramma of handwas is voldoende. Wanneer grote hoeveelheden botulinustoxine vlak bij de eindgebruiker in het drinkwatersysteem worden gebracht zal men het water moeten chloreren om het toxine snel te vernietigen.

Verhitten van het toxine 85°C gedurende vijf minuten, zoals gebeurt bij koken, inactieveert het toxine in voedsel. Gecontamineerde of verdachte voorraden dienen getest en vernietigd

te worden.

Veldepidemiologisch onderzoek zal een belangrijke rol spelen bij identificatie van de bron. Primaire preventie is gericht op het vermijden van contact met de bron. Omdat er geen besmetting is van mens tot mens zal het aantal ziektegevallen niet toenemen door transmissie, maar mogelijk wel door actieve surveillance. Opsporing en medische supervisie van contacten is geboden. Isolatie en quarantaine zijn niet geïndiceerd.

Trivalent antitoxine is in Nederland verkrijgbaar, zij het in zeer beperkte mate. Uitgifte verloopt via het CIDC.

Vaccins zijn niet verkrijgbaar. Bij botulisme is postexpositieprofylaxe met antibiotica niet geïndiceerd.

#### Belangrijke telefoonnummers bij verdenking op bioterroristische activiteit

LCI:	030-2525099
Meldpunt VROM:	070-3832425
CIDC Lelystad:	0320-238238
RIVM/NVIC:	030-2749111 of 030-2748888
Meldkamers regionale GGD	